

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑥

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑥

Deutsche Kl.:

12 q - 24

30 h - 2/36

⑩

Offenlegungsschrift 1518 003

⑪

⑫

Aktenzeichen: P 15 18 003.7 (M 63712)

⑬

Anmeldetag: 7. Januar 1965

⑭

Offenlegungstag: 30. Januar 1969

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: —

⑰

Land: —

⑱

Aktenzeichen: —

⑳

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von substituierten Flavanderivaten

㉑

Zusatz zu: 1 493 976

㉒

Ausscheidung aus: —

㉓

Anmelder: E. Merck AG, 6100 Darmstadt

Vertreter: —

㉔

Als Erfinder benannt: Irmischer, Dr. Klaus; Krämer, Dr. Josef; 6100 Darmstadt;
Freisberg, Dr. Karl-Otto, 6720 Speyer; Vöge, Dr. Hans-Otto (†),
6105 Ober-Ramstadt; Hepding, Dr. Ludwig, 6100 Darmstadt

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 6. 4. 1968

DT 1518003

ORIGINAL INSPECTED

● 1. 69 909 805/1018

16/120

1518003

P 15 18 003. 7
(früher: M 63 712 IVb/12qu)

E. M e r c k
Aktiengesellschaft
D a r m s t a d t

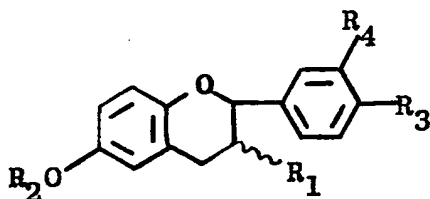
24. September 1968

Verfahren zur Herstellung von substituierten
Flavanderivaten

Zusatz zu DBP...

(deutsche Patentanmeldung P 14 93 976. 5, früher M 59 597 IVb/12qu)

Das Hauptpatent(deutsche Patentanmeldung P 14 93 976. 5, früher M 59 597 IVb/12 qu) betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Flavanderivaten der Formel A



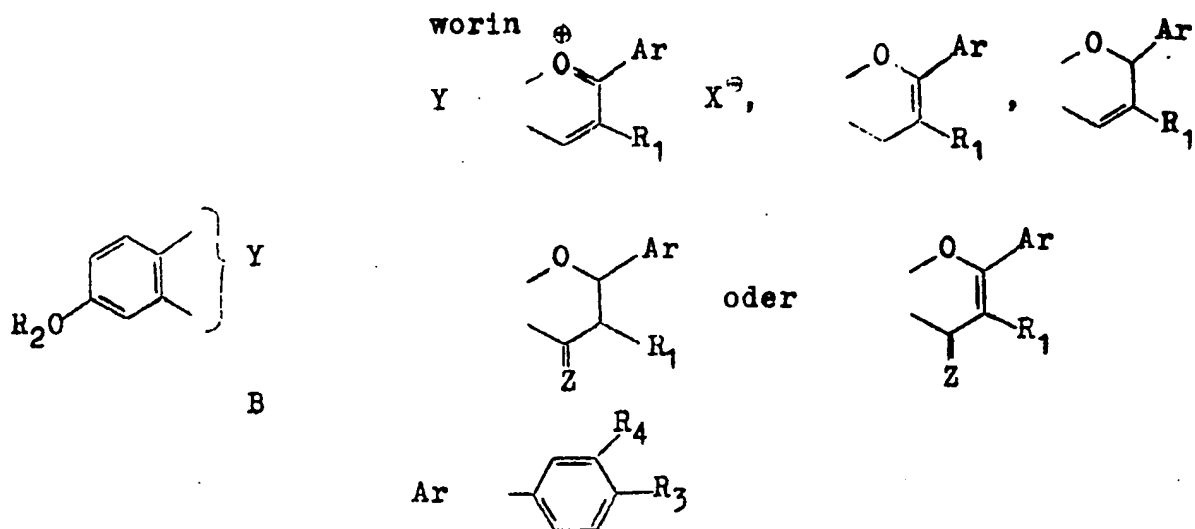
worin

- R_1 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder Aethyl,
- R_2 Wasserstoff, Acyl mit 1 - 6 C-Atomen, Alkyl mit 1 - 5 C-Atomen, Dialkylaminoalkyl mit 4 - 7 C-Atomen, Tetrahydropyranyl-(2)- oder die Gruppe R_6 -CO-CHR₅- bedeuten, gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 - 5 C-Atomen oder Dialkylaminoalkoxy mit 4 - 7 C-Atomen, zusammen auch Methylendioxy, Aethylendioxy oder Propylendioxy, jedoch beide Reste nicht gleichzeitig Wasserstoff,
- R_3 und R_4
- R_5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 5 C-Atomen und
- R_6 Hydroxy, Methoxy, Aethoxy, Amino oder alkyliertes, gegebenenfalls cyclisches Amino mit insgesamt 1 - 8 C-Atomen bedeuten,

909805/1018

Neue Unterlagen (Art 7 §1 Abs. 2 Nr. 1 Satz 3 des Änderungsge. v. 4. 9. 1968)

sowie gegebenenfalls der Säureadditionssalze und quartären Am oniumderivate solcher Verbindungen, das darin besteht, daß man eine Verbindung der Formel B



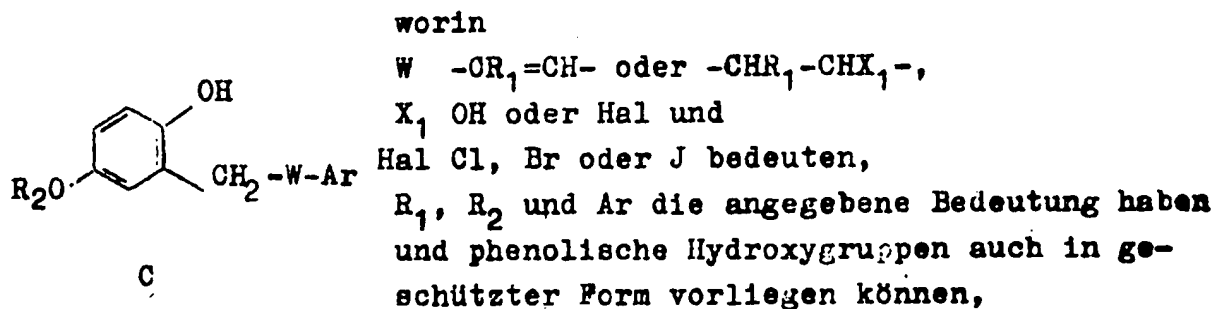
X^{\ominus} ein Anion einer starken Säure,

Z H, OH oder =O bedeuten,

R_1 bis R_4 die angegebene Bedeutung haben und
 worin phenolische Hydroxygruppen auch in geschützter Form vorliegen können,

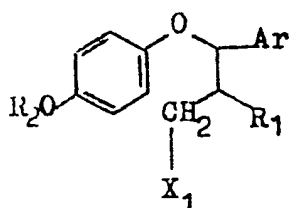
mit reduzierenden Mitteln behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel C



BAD ORIGINAL

oder eine Verbindung der Formel D



D

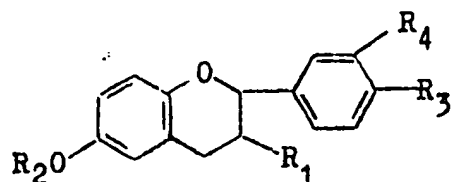
worin

R_1 , R_2 , Ar und X_1 die angegebene Bedeutung haben,

mit cyclisierenden, gegebenenfalls HX_1 abspaltenden Mitteln behandelt,

und/oder daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel A einen oder mehrere der Reste R_2 bis R_4 nach an sich bekannten Methoden in andere Reste R_2 bis R_4 umwandelt, derart, daß man geschützte Hydroxygruppen durch Behandeln mit hydrolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt bzw. freie Hydroxygruppen durch Behandeln mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln alkyliert oder acyliert und/oder gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel A einen Rest R_6 durch Behandeln mit veresternden, verseifenden, amidierenden oder alkylierenden Mitteln in einen anderen Rest R_6 überführt, und/oder daß man gegebenenfalls Verbindungen der Formel A durch Behandeln mit Säuren bzw. Alkylierungsmitteln in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze bzw. quartären Ammoniumverbindungen überführt.

Es wurde nun gefunden, daß man nach dem Verfahren des Hauptpatentes auch Flavanderivate der im folgenden bezeichneten Formel sowie deren Säureadditionssalze und die quartären Ammoniumderivate solcher Verbindungen der Formel I, die basische Gruppen enthalten, herstellen kann:



I

In der Formel I haben R_2 bis R_4 die angegebene Bedeutung, während R_1 hier eine Alkoxygruppe mit 2 - 6 oder eine Alkylgruppe mit 3 - 6 C-Atomen bedeutet.

Die neuen Flavanderivate besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Je nach Substitution zeigen sie östrogene, ovarstimulierende, cholesterinsynthesehemmende, antiarteriosklerotische, antispasmodische und/oder herzaktive Wirkungen.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Flavanderivaten nach DBP . . . (deutsche Patentanmeldung M 59 597 IVb/12 qu), das darin besteht, daß man hier zur Herstellung von Flavanderivaten der Formel I

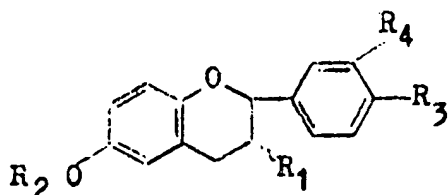
worin

R_1 Alkoxy mit 2 - 6 oder Alkyl mit 3 - 6 C-Atomen,

R_2 Wasserstoff, Acyl mit 1 - 6 C-Atomen, Alkyl mit 1 - 5 C-Atomen, Dialkylaminoalkyl mit 4 - 7 C-Atomen, Tetrahydropyranyl-(2) oder die Gruppe $R_6-CO-CH(R_5)-$ bedeuten,

R_3 und R_4 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 - 5 C-Atomen oder Dialkylaminoalkoxy mit 4 - 7 C-Atomen,

R_3 und R_4 zusammen auch Methylendioxy, Äthylendioxy oder Propylendioxy, jedoch beide Reste nicht gleichseitig Wasserstoff,



I

BAD ORIGINAL

909805/1018

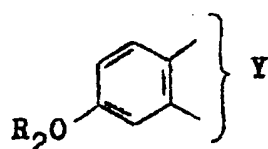
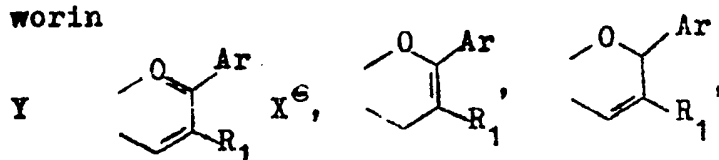
- 5 -

R_5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 5 C-Atomen und

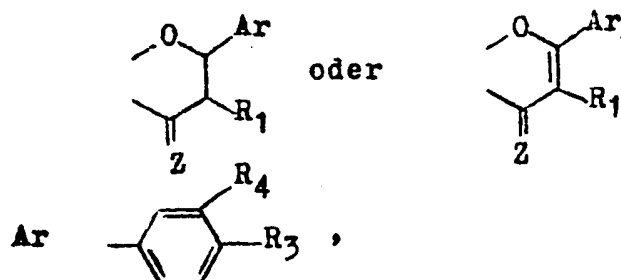
R_6 Hydroxy, Methoxy, Äthoxy, Amino oder alkyliertes, gegebenenfalls cyclisches Amino mit insgesamt 1 - 8 C-Atomen bedeuten,

sowie gegebenenfalls der Säureadditionssalze und quartären Ammoniumderivate solcher Verbindungen der Formel II

worin



II



X^{\ominus} ein Anion einer starken Säure,

Z H, OH oder =O bedeuten,

R_1 bis R_4 die angegebene Bedeutung haben und worin phenolische Hydroxygruppen auch in geschützter Form vorliegen können,

mit reduzierenden Mitteln behandelt,

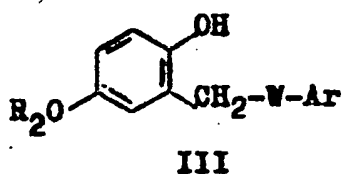
oder daß man eine Verbindung der Formel III

worin

W $-\text{CR}_1=\text{CH}-$, $-\text{CHR}_1-\text{CHOH}-$ oder $-\text{CHR}_1-\text{CHHal}-$ und

Hal Cl, Br oder J bedeuten,

R_1 , R_2 und Ar die angegebene Bedeutung

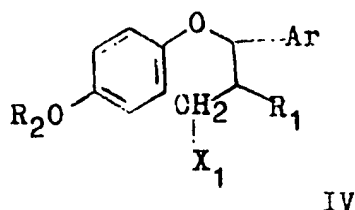


909805/1018

- 6 -

haben und phenolische Hydroxygruppen auch in geschützter Form vorliegen können,

oder eine Verbindung der Formel IV



worin

X₁ OH oder Hal bedeutet und
R₁, R₂, Ar und Hal die angegebene
Bedeutung haben,

mit cyclisierenden, gegebenenfalls HX₁ abspaltenden Mitteln behandelt,

und/oder daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste R₂ bis R₄ nach an sich bekannten Methoden in andere Reste R₂ bis R₄ umwandelt, derart, daß man geschützte Hydroxygruppen durch Behandeln mit hydrolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt bzw. freie Hydroxygruppen durch Behandeln mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln alkyliert oder acyliert und/oder gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I einen Rest R₆ durch Behandeln mit veresternden, verseifenden, amidierenden oder alkylierenden Mitteln in einen anderen Rest R₆ überführt,

und/oder daß man gegebenenfalls Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit Säuren bzw. Alkylierungsmitteln in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze bzw. quartären Ammoniumverbindungen überführt.

Als Acylgruppen im Rest R₂ kommen beispielsweise die folgenden in Frage: Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Caproyl, Isocaproyl.

Als mögliche Alkylgruppen in den Resten R₂ und R₅ seien beispielsweise genannt: Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Amyl, Isoamyl.

Als Dialkylaminoalkylgruppen im Rest R_2 sind vor allem zu erwähnen: 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Diäthylaminoäthyl, 3-Dimethylaminopropyl, 3-Diäthylaminopropyl.

Die Reste R_3 und/oder R_4 können beispielsweise die folgenden Alkoxygruppen bedeuten: Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek.Butoxy, tert.Butoxy, Amyloxy, Isoamyloxy.

Als Dialkylaminoalkoxygruppen in den Resten R_3 und/oder R_4 kommen vorzugsweise diejenigen in Frage, die den genannten Dialkylaminoalkylgruppen entsprechen.

Als alkylierte Aminogruppen im Rest R_6 seien beispielsweise aufgeführt: Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Amyl-, Hexyl-, Heptyl-, Dimethyl-, Methyläthyl-, Diäthyl-, Di-n-propyl- oder Diisopropylamino. Als cyclische Aminogruppen kommen vorzugsweise Piperidino- oder Pyrrolidinogruppen in Frage.

Die Verbindungen der Formel II umfassen Flavyliumsalze, Δ^2 - oder Δ^3 -Flavene, Flavanone, Flavanole, Flavone oder Flavonole, die wie angegeben substituiert sein können. Die Flavyliumsalze der Formel II können Anionen beliebiger starker Säuren enthalten. Die Flavyliumsalze können beispielsweise in Form der Chloride, Bromide, Jodide, Perchlorate, Tetrachlorferrate(II), Hydrogensulfate vorliegen.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel II gelingt vorzugsweise durch katalytische Hydrierung. Als Katalysatoren sind beispielsweise Edelmetall-, Nickel- und Kobaltkatalysatoren geeignet sowie auch Kupfer-Chrom-Oxid. Die Edelmetallkatalysatoren können als Trägerkatalysatoren, wie z. B. Palladium auf Kohle, Calciumcarbonat oder Strontiumcarbonat, als Oxidkatalysatoren, wie z. B. Platinoxid, oder als feinteilige Metallkatalysatoren vorliegen. Nickel- und Kobaltkatalysatoren werden zweckmäßig als Raney-Metalle, Nickel auch auf Kieselgur oder Bimsstein als Träger eingesetzt. Die Hydrierung kann bei Raumtemperatur und Normaldruck oder auch bei erhöhter Temperatur und/oder erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise arbeitet man bei Drucken

zwischen 0 und 100 °C und bei Temperaturen zwischen -30 und +150 °C. Zweckmäßig wird die Umsetzung in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Methanol, Athanol, Isopropanol, tert. Butanol, Essigsäureäthylester, Dioxan, Eisessig, Tetrahydrofuran, Wasser durchgeführt. In manchen Fällen empfiehlt sich ein Zusatz von katalytischen Mengen Mineralsäure, beispielsweise Salz- oder Schwefelsäure. Wird zur Hydrierung eine Verbindung der Formel II mit einem basischen Stickstoffatom eingesetzt, so können die freie Base oder auch ein Salz dieser Base verwendet werden. Bei der Hydrierung muß darauf geachtet werden, daß die aromatischen Ringe nicht ebenfalls angegriffen werden. Vorzugsweise arbeitet man daher bei Normaldruck in der Weise, daß man die Hydrierung nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff abbricht. Werden Ausgangsprodukte der Formel II verwendet, in denen phenolische Hydroxygruppen durch Benzylgruppen geschützt sind, so können diese Schutzgruppen bei der Hydrierung entfernt werden.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel II gelingt auch mit anderen Reduktionsmitteln. So kann man Flavanone mit Diboran in Flavene der Formel I überführen; beispielsweise löst man dazu das Flavanon in Diäthylenglykoldimethyläther, leitet unter Kühlung Diboran ein und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Ferner kann man Flavanone in ihre Thioketale, vorzugsweise ihre Äthylen-thioketale, umwandeln, die dann reduktiv, vornehmlich durch Umsetzung mit Raney-Metallen, gespalten werden.

Die genannten Ausgangsverbindungen der Formel II können nach üblichen Methoden erhalten werden. Beispielsweise können die Flavylumsalze durch Kondensation eines gegebenenfalls in 5-Stellung verätherten oder veresterten 2,5-Dihydroxybenzaldehyds mit einem Keton der Formel R_1CH_2COAr , die Δ^2 - oder Δ^3 -Flavene durch Reduktion der entsprechenden Flavylumsalze mit Lithiumaluminiumhydrid, die Flavanone durch Kondensation eines gegebenenfalls in 5-Stellung verätherten oder veresterten 2,5-Dihydroxyacetophenons mit einem Aldehyd der Formel $ArCHO$ hergestellt werden. Die Flavane sind erhältlich durch Reduktion der entsprechenden Flavanone, die Flavone aus den entsprechenden Flavanonen durch Dehydrierung mit Selenoxid oder durch Oxydation mit Wasserstoff-

009805/1018

BAD ORIGINAL

peroxid in alkalischer Lösung, die Δ^2 -Flavenole durch Reduktion der entsprechenden Flavone mit Lithiumaluminiumhydrid.

Als Ausgangsverbindungen der Formel II werden beispielsweise die folgenden verwendet:

3-Äthoxy-, 3-n-Propoxy-, 3-Isopropoxy-, 3-n-Butoxy-, 3-sek.-Butoxy-, 3-Isobutoxy-, 3-tert.-Butoxy-, 3-n-Amyloxy-, 3-Isoamyloxy-, 3-tert.-Amyloxy-, 3-n-Hexyloxy-, 3-n-Propyl-, 3-Iso-propyl-, 3-n-Butyl-, 3-Isobutyl-, 3-sek.-Butyl-, 3-tert.-Butyl-, 3-n-Amyl-, 3-Isoamyl-, 3-tert.-Amyl- und 3-n-Hexyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavyliumchlorid sowie die entsprechenden 3-Flavene, Flavone, Flavanone und Flavan-4-ole und die von diesen Verbindungen abgeleiteten, den Substituenten R_2 bis R_4 entsprechenden Ester und Äther.

Die Cyclisierung von Verbindungen der Formel III erfolgt in der Regel durch Einwirkung von basischen oder sauren Katalysatoren. Vorzugsweise verwendet man dabei Alkalien wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumamid, Natriumhydrid, basisch reagierende Salze wie Natrium- oder Kaliumacetat, Natrium- oder Kaliumcarbonat; Pufferlösungen, beispielsweise solche aus Citronensäure und Dinatriumphosphat oder aus Natriumdihydrogenphosphat und Borax oder aus Borsäure, Natriumhydroxid und Kaliumchlorid; organische Basen wie Piperidin, Pyridin, Benzyltrimethylammoniumhydroxid; Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, organische Sulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure oder Camphersulfonsäure; Ansolvosäuren wie Aluminiumchlorid, Zinkchlorid oder Zinn(IV)chlorid. Solche Verbindungen der Formel III, in denen W -CR₁=CH- oder -CHR₁-CHOH bedeutet, werden vorzugsweise mit Hilfe der genannten Säurekatalysatoren cyclisiert.

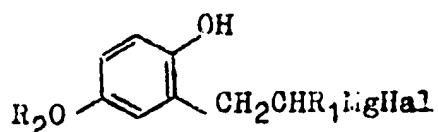
Die Cyclisierung kann in Gegenwart eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels, wie Methanol, Ethanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Essigester, Eisessig, Tetralin, Benzol, Toluol, vorgenommen werden, gegebenenfalls auch in Gemischen dieser Lösungsmittel untereinander oder mit Wasser. Es ist auch möglich, einen

909805/1018

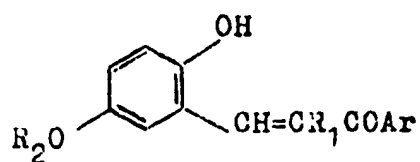
BAD ORIGINAL

Überschuß des Cyclisierungsmittels als Lösungsmittel zu verwenden. Die Cyclisierung findet bei Raumtemperatur statt und kann durch Erwärmen, vorzugsweise bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, beschleunigt werden. Die Reaktionszeit beträgt einige Minuten bis einige Tage.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III können hergestellt werden durch Kondensation eines gegebenenfalls verätherten oder veresterten Hydroxyalkoholderivates mit einer Verbindung der Formel $X-CH_2-W-Ar$. Es ist möglich, die Reaktion so zu führen, daß die Verbindung der Formel III nicht isoliert zu werden braucht. Man kann ferner eine Verbindung der Formel



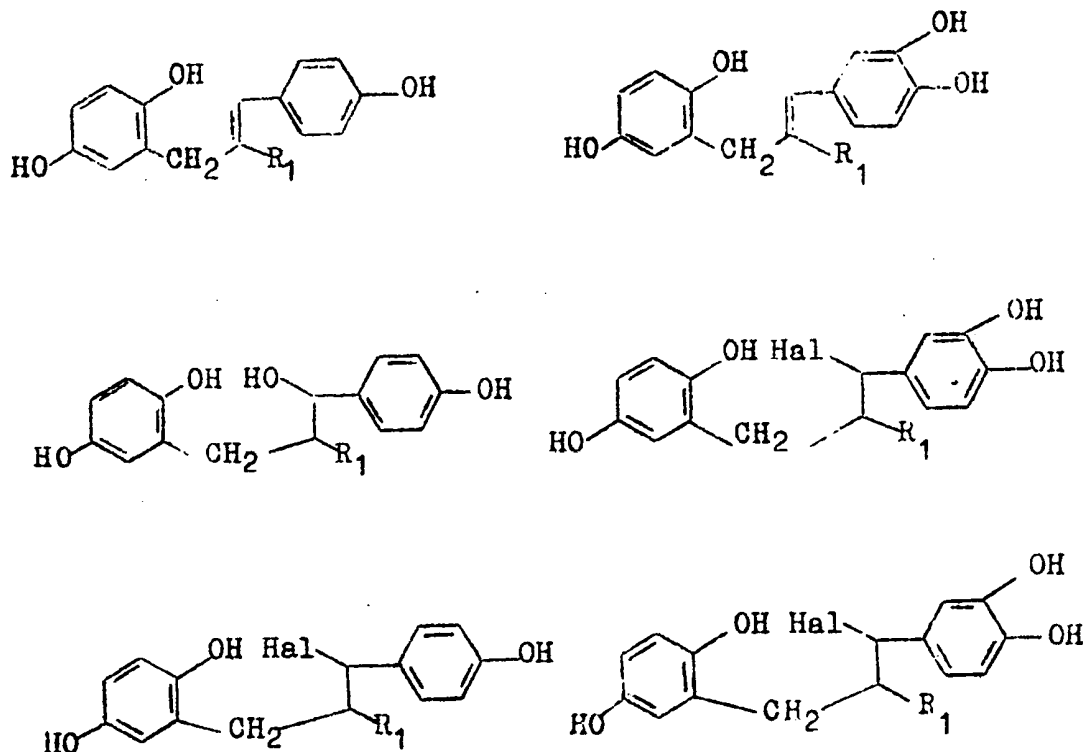
deren phenolische Hydroxygruppe(n) auch in geschützter Form vorliegen können, mit einem Benzaldehyd der Formel $ArCHO$ zu der Verbindung der Formel III umsetzen oder ein Chalkon der Formel



durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel wie Natriumamalgam oder durch aufeinanderfolgende katalytische Hydrierung und Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid zu der Verbindung der Formel III reduzieren.

BAD ORIGINAL

Als Ausgangsverbindungen der Formel III verwendet man vorzugsweise die folgenden Substanzen:



sowie die von diesen Verbindungen abgeleiteten, den Substituenten R_2 bis R_4 entsprechenden Ester und Äther.

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IV erfolgt in der Regel nach den gleichen Methoden wie diejenige der Verbindungen der Formel III. Es ist nicht erforderlich, die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der Formel IV zu isolieren, sondern man kann sie auch in situ erzeugen. Das kann geschehen, indem man ein gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydrochinonderivat mit einer Halogenverbindung der Formel $X_1CH_2-CHR_1-CHHal-Ar$ unter den oben für die Cyclisierung der Verbindungen der Formel III angegebenen Bedingungen umsetzt. Beim Arbeiten unter milden alkalischen Bedingungen, z. B. durch Behandlung mit einem Alkalialkoholat, gelingt es, die Verbindung der Formel IV zu isolieren.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen der Verbindungen der Formeln III und IV ist es möglich, daß phenolische Hydroxygruppen in geschützter Form vorliegen, wobei die Schutzgruppen unter den Bedingungen der Kondensation abgespalten werden können. So kann man solche Verbindungen, in denen Hydroxygruppen als Tetrahydropyranyläther geschützt vorliegen, in saurem oder alkalischem Medium kondensieren, im Falle einer alkalischen Kondensation wird die Hydroxygruppe durch nachfolgendes kurzes Kochen mit Säure in Freiheit gesetzt. Verbindungen mit als Ester geschützter Hydroxygruppe können ebenfalls in saurem oder alkalischem Medium kondensiert werden, wobei die Estergruppe verseift wird. Ferner sind Äthergruppen, wie Benzyläther oder Methyläther, als Schutzgruppen geeignet. Die Spaltung solcher Äther erfolgt beispielsweise, wenn man als Cyclisierungsmittel Bromwasserstoffsäure unter geeigneten Bedingungen verwendet.

Es ist ferner möglich, in eine Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste R_2 bis R_4 nach an sich bekannten Methoden in andere Reste R_2 bis R_4 umzuwandeln.

So kann man geschützte Hydroxygruppen durch Hydrolyse bzw. Hydrogenolyse wieder in Freiheit setzen. Beispielsweise ist es möglich, veresterte oder als Tetrahydropyranyläther geschützte Hydroxygruppen durch Behandeln mit basischen oder sauren Mitteln zu hydrolysieren. Als Basen kommen vornehmlich wäßriges, wäßrig-alkoholisches oder alkoholisches Natrium- oder Kaliumhydroxid, als Säuren vor allem Salzsäure und Schwefelsäure in Betracht. Benzyläthergruppen können hydrogenolytisch abgespalten werden.

Es ist ferner möglich, freie Hydroxygruppen zu alkylieren oder zu acylieren. Die Alkylierung kann beispielsweise durch Umsetzung mit entsprechenden Alkylhalogeniden, Sulfaten oder niederen Alkylestern in Gegenwart von Alkali wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat erfolgen, wobei auch eines der üblichen inerten Lösungsmittel zugegen sein kann. Besonders wichtig ist die Umwandlung in Dialkylaminoalkoxygruppen. Dem-

entsprechend können die Ausgangsverbindungen umgesetzt werden mit Methyljodid, Dimethylsulfat, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Amyl-, Isoamylhalogeniden, 2-Dimethylaminoäthyl-, 2-Diäthylaminoäthyl-, 2-(Methyläthylamino)-äthyl-, 3-Dimethylaminopropyl- oder 3-Diäthylaminopropylhalogeniden oder auch mit den entsprechenden Alkoholen. Solche Verätherungen erfolgen beispielsweise nach dem Prinzip einer Williamson-Synthese, wobei man von den entsprechenden Alkaliphenolaten ausgeht. Es ist aber auch möglich, die freien Phenole mit den entsprechenden Alkoholen bzw. substituierte Aminoalkoholen in Gegenwart saurer Katalysatoren wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure, umzusetzen.

Mit Hilfe von Alkylierungsmethoden ist es ferner möglich, in 6-Stellung einen Rest $R_6-CO-CHN_5$ einzuführen, indem man die freie 6-Hydroxyverbindung oder deren Metallphenolat, vorzugsweise deren Natrium- oder Kaliumphenolat mit α -Halogenocarbonsäuren oder deren Derivaten, beispielsweise Estern oder Amiden, umsetzt. Geeignete Halogenocarbonsäuren sind namentlich Chlor- oder Bromessigsäure, α -Chlor- oder α -Brompropionsäure, α -Chlor- oder α -Brombuttersäuren, α -Chlor- oder α -Bromvaleriansäuren, α -Chlor- oder α -Bromcapronsäuren, α -Chlor- oder α -Bromheptansäuren, wie α -Chlor- oder α -Brom-isoamylessigsäure, sowie deren Methyl- und Äthylester, Amide und Dialkylamide.

Eine Acylierung von Hydroxygruppen kann durch Erhitzen mit einem Anhydrid oder Halogenid der Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, Valerian-, Isovalerian- oder Capronsäure erfolgen, vorteilhaft in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder eines alkalischen Salzes der entsprechenden Säure oder auch einer geringen Menge Mineralsäure wie Schwefelsäure oder Salzsäure.

In einer Verbindung der Formel I kann ferner der Rest R_6 durch Veresterung, Verseifung, Amidierung oder Alkylierung in einen anderen Rest R_6 übergeführt werden. Eine Veresterung erfolgt in üblicher Weise bei solchen Verbindungen, in denen R_6 eine Hydroxygruppe bedeutet. Beispielsweise kann man die Umsetzung mit Methanol oder Äthanol in Gegenwart von Säuren, vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels und unter Anwendung azotroper Veresterungsmethoden oder auch durch Behandeln mit Diazomethan oder Diazoäthan in Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan vornehmen. Bedeutet der Rest R_6 Methoxy oder Äthoxy, so kann er nach den oben beschriebenen Methoden verseift oder durch Umsetzung mit Ammoniak oder primären bzw. sekundären Alkylaminen, gegebenenfalls cyclischen Aminen in die entsprechenden Säureamide übergeführt werden. Falls der Rest R_6 eine freie Aminogruppe bedeutet, so kann er durch Umsetzung mit den entsprechenden Alkylhalogeniden wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Amyl-, Isoamylhalogeniden oder mit Dimethyl- oder Diäthylsulfat oder mit 1,4-Dichlor- oder 1,4-Dibrombutan, 1,5-Dichlor- oder 1,5-Dibrompentan in eine Alkylamino- bzw. Dialkylaminogruppe, die gegebenenfalls auch cyclisch sein kann, umgewandelt werden.

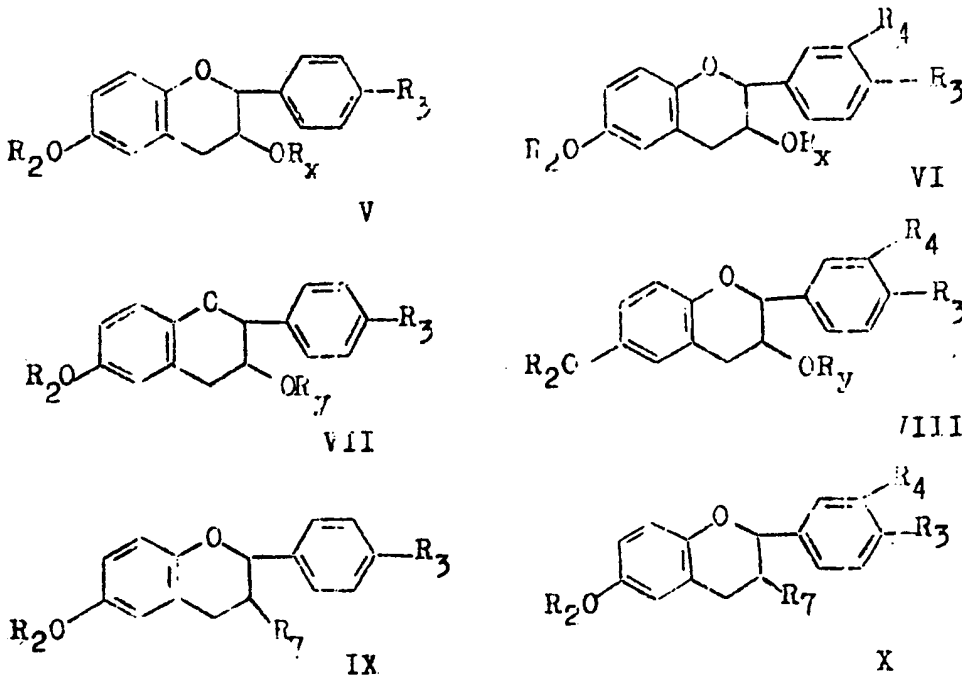
Schließlich ist es möglich, basische Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit Säuren in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze zu überführen. Für diese Umsetzung kommen solche Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können organische und anorganische Säuren, wie z. B. aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diäthylessigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pinelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Aminocarbonsäuren, Sulfaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Methansulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Schwefelsäure,

Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Phosphorsäuren, wie Orthophosphorsäure, usw. verwendet werden.

Eine Umwandlung von basischen Flavanen der Formel I in ihre physiologisch verträglichen quartären Ammoniumderivate gelingt durch Behandeln mit Alkylierungsmitteln, wie Methyljodid, Dimethylsulfat, Äthylbromid, Äthyljodid.

Bezogen auf die Substituenten in 2- und 3-Stellung können die neuen Verbindungen in der cis- oder der trans-Form erhalten werden. So entsteht beispielsweise bei der Hydrierung von Flavyliumsalzen zunächst bevorzugt die cis-Form, die durch Einwirkung von Säure in die stabilere trans-Form umgewandelt werden kann.

Vorzugsweise können nach der Erfindung Verbindungen folgender Formeln erhalten werden (worin R_2 bis R_6 die angegebene Bedeutung haben):



worin

R_x Alkyl mit 2 - 3 C-Atomen,

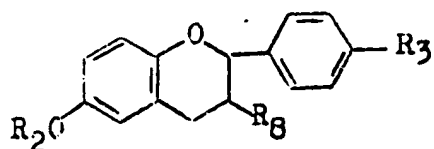
R_y Alkyl mit 4 - 6 C-Atomen und

R_7 Propyl oder Isopropyl

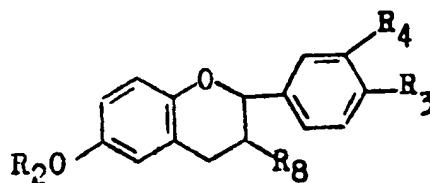
6/1018

BAD ORIGINAL

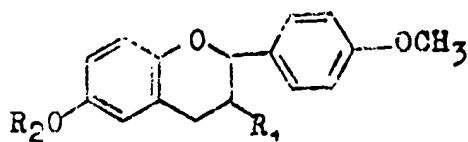
- 16 -



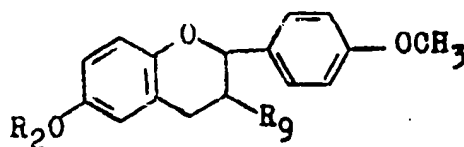
XI



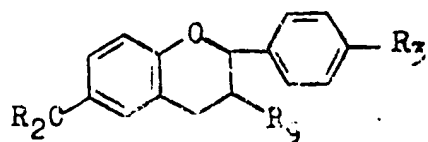
XII



XIII



XIV



XV

worin

R₈ Alkyl mit 4 - 6 C-Atomen,

R₉ Propyl, Isopropyl, Athoxy,
Propoxy oder Isopropoxy

bedeuten.

Die neuen Verbindungen können im Gemisch mit üblichen Arzneimittelträgern in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen solche organischen oder anorganischen Stoffe in Frage, die für die parenterale, enterale oder topikale Applikation geeignet sind und die mit den neuen Verbindungen nicht in Reaktion treten, wie beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Polyäthylenglykole, Gelatine, Milchsucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin usw. Zur parenteralen Applikation dienen insbesondere Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, sowie Suspensionen oder Emulsionen. Für die enterale Applikation können ferner Tabletten oder Dragees, für die topikale Anwendung Salben oder Cremes, die gegebenenfalls sterilisiert oder mit Hilfsstoffen, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Netzmitteln oder Salzen zur Beeinflussung des osmotischen Druckes oder mit Puffersubstanzen versetzt sind, angewendet werden.

Die Dosierung der neuen Flavanderivate beträgt vorzugsweise 1 bis 500 mg.

BAS ORIGINAL

09805/1018

Beispiel 1

7 g Platindioxid werden in 2,5 l Methanol vorhydriert und dann mit 60 g 3-Äthoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavyliumchlorid versetzt. Man hydriert weiter, bis 2 Mol Wasserstoff aufgenommen sind, bricht dann ab, filtriert und destilliert das Methanol unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand besteht aus 3-Äthoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel und Umkristallisation aus Methanol F. 135-137°.

Beispiel 2

2 g 6-Hydroxy-3-isopropyl-4'-methoxy-3-flaven werden in Gegenwart von 500 mg Raney-Nickel in 15 ml Äthanol hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff filtriert man den Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, wobei 6-Hydroxy-3-isopropyl-4'-methoxy-flavan erhalten wird. Nach chromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus Äther/Petroläther. F. 67 - 68°.

Beispiel 3

Eine Lösung von 1,5 g 6-Acetoxy-4'-methoxy-3-propyl-flavanon in 2 ml Äthandithiol und 2 ml Bortrifluoridätherat wird 15 Minuten bei Raumtemperatur, dann nach Zugabe von 20 ml Chloroform über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml Chloroform verdünnt, mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Entfernen des Chloroforms erhaltene Rückstand wird in 300 ml absolutem Äthanol gelöst und mit aktiviertem Raney-Nickel 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung auf 20 ml eingeeengt. Das dabei ausfallende 6-Acetoxy-4'-methoxy-3-propyl-flavan wird aus Methanol umkristallisiert. F. 58 - 61°.

Beispiel 4

2,4 g 4-Hydroxy-4'-methoxy-3-propyloxy-6-tetrahydropyranyloxy-flavan werden in 100 ml Dioxan gelöst, mit 1,2 g Palladiumchlorid versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, die Dioxanlösung unter vermindertem

Druck eingeeengt, mit Wasser verdünnt und zur Entfernung des restlichen Dioxans nochmals eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei 4'-Methoxy-3-propyloxy-6-tetrahydropyranyloxy-flavan erhalten wird.

Beispiel 5

2 g 6-Hydroxy-3-isopropyloxy-4'-methoxy-flavon werden mit 0,5 g Raney-Nickel in 30 ml Äthanol bei 120°C unter einem Druck von 40 at Wasserstoff hydriert. Nach dem Abkühlen wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat bis zur Kristallisation des 6-Hydroxy-3-isopropyloxy-4'-methoxy-flavans eingeeengt. F. 110 - 112°.

Beispiel 6

4 g Hydrochinon, 8 g p-Methoxy- α -n-butyl-cinnamylbromid und 5 g frisch geschmolzenes Zinkchlorid werden in 55 ml absolutem Benzol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann läßt man abkühlen, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird an 20 g Aluminiumoxid chromatographiert wobei 3-Butyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan erhalten wird.

Beispiel 7

2 g 1-p-Anisyl-2-butoxy-3-(2'-hydroxy-5'-methoxyphenyl)-propanol werden in 10 ml 2%iger methanolischer Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wird unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 3-Butoxy-6,4'-dimethoxy-flavan erhalten wird.

Beispiel 8

2 g 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-tert.butyl-3-(2',5'-dimethoxyphenyl)-propanol werden mit einer 5%igen Lösung von Bromwasserstoff in 50 ml Eisessig 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird das Gemisch in Wasser gegossen, mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und zur Trockne verdampft, wobei 3-tert.-Butyl-6,4'-dihydroxy-flavan erhalten wird.

Beispiel 9

2 g 1-p-Anisyl-2-n-amyloxy-3-(2'-hydroxy-5'-methoxyphenyl)-propylchlorid werden in 200 ml 5%iger Natronlauge kalt gelöst und anschließend auf dem Dampfbad erwärmt, wobei 3-n-Amyloxy-6,4'-dimethoxy-flavan erhalten wird.

Beispiel 10

3 g 3-p-Anisyl-3-p-anisyloxy-2-n-hexyl-propylchlorid und 0,3 g Zinntetrachlorid werden im Bombenrohr 6 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen arbeitet man mit Äther und wässriger Salzsäure auf, wäscht die Ätherphase mit Sodalösung, trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, wobei man 6,4'-Dimethoxy-3-n-hexyl-Flavan erhält.

Beispiel 11

3 g 3-p-Anisyl-3-p-anisyloxy-2-isoamyl-propanol werden mit 0,3 g Zinkchlorid im Bombenrohr 30 Minuten auf 200°C erhitzt und nach dem Abkühlen wie in Beispiel 10 aufgearbeitet, wobei 6,4'-Dimethoxy-3-isoamyl-flavan erhalten wird.

Beispiel 12

2 g 4'-Methoxy-3-propyloxy-6-tetrahydropyranyloxy-flavan werden in 50 ml 5%iger wässrig-äthanolischer Salzsäure 2 1/2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen arbeitet man mit Chloroform und Wasser wie üblich auf, wobei 6-Hydroxy-4'-methoxy-3-propyloxy-flavan erhalten wird.

Beispiel 13

2,6 g 3-Äthoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan, 1,5 g Chloressigsäurediäthylamid und 2,8 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 50 ml wasserfreiem Aceton unter Rühren 24 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre gekocht. Dann wird das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Chloroform und Wasser aufgearbeitet und das so erhaltene 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxy-essigsäure-diäthylamid durch Umkristallisation aus Äthanol gereinigt.

Beispiel 14

0,5 g 3-Äthoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan werden mit 0,3 g Chloressigsäureäthylester und 0,35 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 10 ml Aceton 24 Stunden unter Rühren und Einleiten von Stickstoff gekocht. Man entfernt darauf das Lösungsmittel, setzt Wasser hinzu und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird der erhaltene 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxy-essigsäure-äthylester aus Methanol umkristallisiert.

Beispiel 15

1 g 3-Äthoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan werden mit 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid 5 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen arbeitet man mit Wasser und Chloroform auf, chromatographiert an Kieselgel und kristallisiert das 6-Acetoxy-3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan aus Methanol um. F. 91 - 92°.

Beispiel 16

2 g 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxy-essigsäure-äthylester werden mit 30 ml 2n-Äthanolischer Kaliumhydroxidlösung 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Ansäuern der Lösung mit verdünnter Schwefelsäure erhält man 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxy-essigsäure.

Beispiel 17

3,5 g 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxy-essigsäure-äthylester werden in einem Gemisch von 2,1 g Pyrrolidin und 10 ml absolutem Benzol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxy-essigsäure-pyrrolidid aus.

Beispiel 18

2 g 3-Äthoxy-6-methoxy-4'-(2-dimethylaminoäthoxy)-flavan werden in wenig Äthanol gelöst und mit überschüssiger Äthanolischer Salzsäure versetzt. Das ausfallende Hydrochlorid der Base wird abfiltriert.

Analog kann durch Verwendung von Bromwasserstoff das entsprechende Hydrobromid hergestellt werden.

Beispiel 19

0,5 g 3-Äthoxy-6-methoxy-4'-(2-dimethylaminoäthoxy)-flavan werden in Äther gelöst und mit überschüssigem Methyljodid versetzt. Man läßt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen, arbeitet wie üblich auf und kristallisiert das Methojodid der Base aus Methanol um.

- ~~21a~~ -
22

Beispiel 20

- a) 15 g 3-Aethoxy-6-hydroxy-3',4'-methylenedioxy-flavyliumchlorid werden in 600 ml Methanol an 2 g vorhydriertem Platindioxid bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff hydriert. Anschließend setzt man der Suspension 15 ml Pyridin zu, filtriert unter Stickstoff, destilliert die Lösungsmittel ab und chromatographiert an 100 g Kieselgel. Man erhält 3-Aethoxy-6-hydroxy-3',4'-methylenedioxy-flavan vom F. 164 - 166° (aus Methanol).

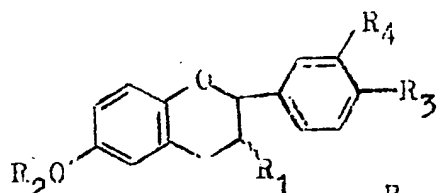
In analoger Weise erhält man aus 10 g 3-n-Propyl-6-hydroxy-3',4'-methylenedioxy-flavyliumchlorid das 3-n-Propyl-6-hydroxy-3',4'-methylenedioxy-flavan in nicht kristalliner Form.

- b) Das nach a) erhaltene rohe 3-n-Propyl-6-hydroxy-3',4'-methylenedioxy-flavan wird durch 5-stündiges Erwärmen mit 50 ml Acetanhydrid und 50 ml Pyridin auf 50° acetyliert und das rohe 6-Acetat durch Chromatographie an 150 g Kieselgel mit Benzol gereinigt.
- c) 9 g nach b) erhaltenes rohes Acetat werden in 162 ml 5 %iger methanolischer Kalilauge 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann gießt man in 1,6 l Wasser, säuert mit 20 ml konzentrierter Salzsäure an und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Aus den Chloroformextrakten gewinnt man 3-n-Propyl-3',4'-methylenedioxy-6-hydroxy-flavan vom F. 126 - 128° (aus Aether/Pentan).

909805/1018

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Flavanderivaten nach DBP . . . (deutsche Patentanmeldung M 59 597 IVb/12 qu), dadurch gekennzeichnet, daß man hier zur Herstellung von Flavanderivaten der Formel I

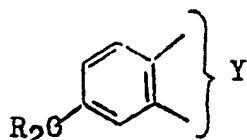


I

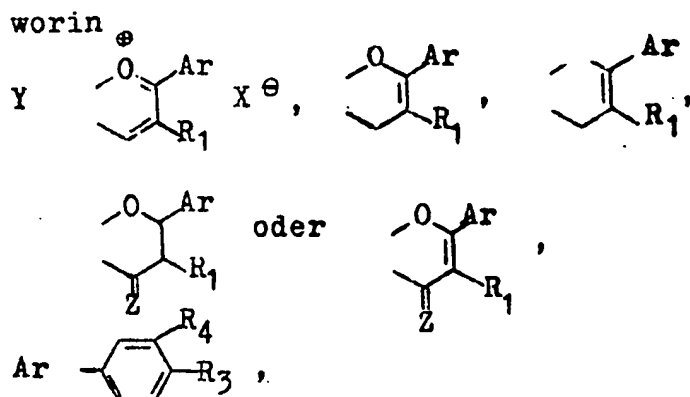
worin

- R_1 Alkoxy mit 2 - 6 oder Alkyl mit 3 - 6 C-Atomen,
 R_2 Wasserstoff, Acyl mit 1-6 C-Atomen, Alkyl mit 1 - 5 C-Atomen, Dialkylaminoalkyl mit 4 - 7 C-Atomen, Tetrahydropyranyl-(2) oder die Gruppe R_6 -CO-CHR₅- bedeuten, gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 - 5 C-Atomen oder Dialkylaminoalkoxy mit 4 - 7 C-Atomen,
 R_3 und R_4 zusammen auch Methylendioxy, Äthylendioxy oder Propylendioxy, jedoch beide Reste nicht gleichzeitig Wasserstoff,
 R_5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 - 5 C-Atomen und
 R_6 Hydroxy, Methoxy, Äthoxy, Amino oder alkyliertes, gegebenenfalls cyclisches Amino mit insgesamt 1 - 8 C-Atomen bedeuten,

sowie gegebenenfalls der Säureadditionssalze und quartären Ammoniumderivate solcher Verbindungen der Formel II



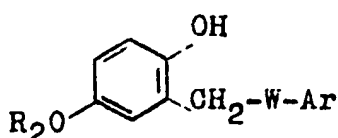
II



X[⊖] ein Anion einer starken Säure,
Z H, OH oder =O bedeuten,
R₁ bis R₄ die angegebene Bedeutung
haben und worin phenolische Hydroxy-
gruppen auch in geschützter Form
vorliegen können,

mit reduzierenden Mitteln behandelt,

oder daß man eine Verbindung der Formel III

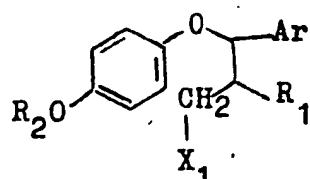


III

worin

-CH₁=CH-, -CHR₁-CHOH- oder
-CHR₁-CHHal- und
Hal Cl, Br oder J bedeuten,
R₁, R₂ und Ar die angegebene Bedeutung
haben und phenolische Hydroxygruppen
auch in geschützter Form vorliegen
können,

oder eine Verbindung der Formel IV



IV

worin

X₁ OH oder Hal bedeutet und
R₁, R₂, Ar und Hal die angegebene
Bedeutung haben,

mit cyclisierenden, gegebenenfalls HX₁ absaltenden Mitteln
behandelt,

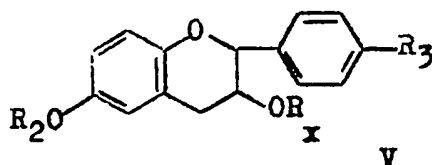
909805/1018

BAD ORIGINAL

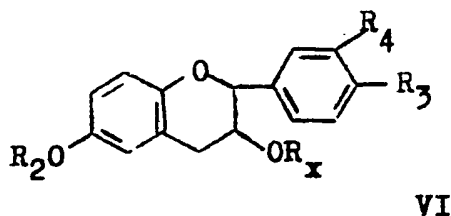
und/oder daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste R_2 bis R_4 nach an sich bekannten Methoden in andere Reste R_2 bis R_4 umwandelt, derart, daß man geschützte Hydroxygruppen durch Behandeln mit hydrolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt bzw. freie Hydroxygruppen durch Behandeln mit Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln alkyliert oder acyliert und/oder gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I einen Rest R_6 durch Behandeln mit veresternden, verseifenden, amidierenden oder alkylierenden Mitteln in einen anderen Rest R_6 überführt,

und/oder daß man gegebenenfalls Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit Säuren bzw. Alkylierungsmitteln in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze bzw. quartären Ammoniumverbindungen überführt.

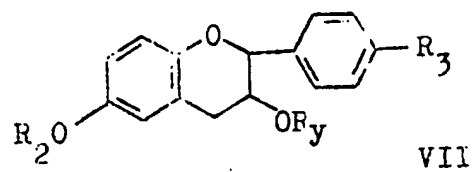
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators behandelt.
3. Verbindungen der Formel I.
4. Verbindungen der Formel V



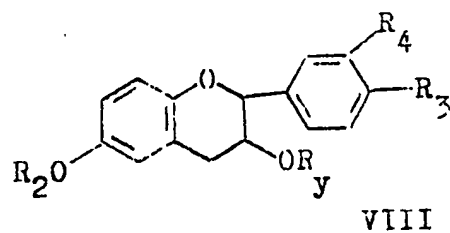
5. Verbindungen der Formel VI



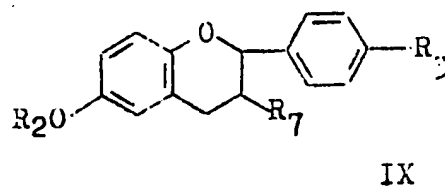
6. Verbindungen der Formel VII



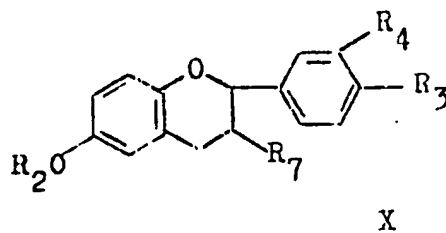
7. Verbindungen der Formel VIII



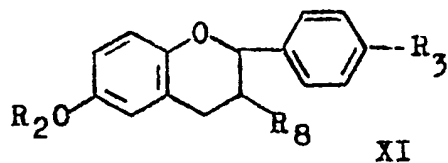
8. Verbindungen der Formel IX,



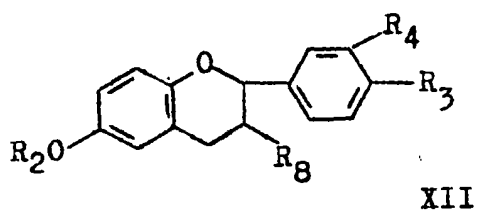
9. Verbindungen der Formel X



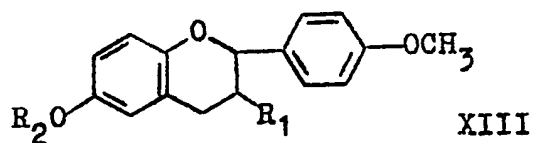
10. Verbindungen der Formel XI



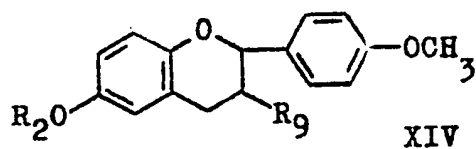
11. Verbindungen der Formel XII



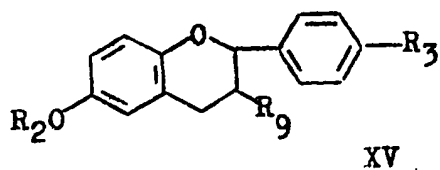
12. Verbindungen der Formel XIII



13. Verbindungen der Formel XIV



14. Verbindungen der Formel XV



15. 3-Athoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
16. 3-n-Propoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
17. 3-Isopropoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
18. 3-n-Butoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
19. 3-sek.-Butoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
20. 3-Isobutoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
21. 3-tert.-Butoxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
22. 3-n-Amyloxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
23. 3-Isoamyloxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
24. 3-tert.-Amyloxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
25. 3-n-Hexyloxy-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
26. 3-n-Propyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
27. 3-Isopropyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
28. 3-n-Butyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
29. 3-Isobutyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
30. 3-sek.-Butyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
31. 3-tert.-Butyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
32. 3-n-Amyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
33. 3-Isoamyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
34. 3-tert.-Amyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
35. 3-n-Hexyl-6-hydroxy-4'-methoxy-flavan.
36. 3-Athoxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
37. 3-n-Propoxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
38. 3-Isopropoxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
39. 3-n-Butoxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
40. 3-sek.-Butoxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
41. 3-Isobutoxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
42. 3-tert.-Butoxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.

~~28~~
29

43. 3-n-Amyloxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
44. 3-Isoamyloxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
45. 3-tert.-Amyloxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
46. 3-n-Hexyloxy-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
47. 3-n-Propyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
48. 3-Isopropyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
49. 3-n-Butyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
50. 3-Isobutyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
51. 3-sek.-Butyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
52. 3-tert.-Butyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
53. 3-n-Amyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
54. 3-Isoamyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
55. 3-tert.-Amyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
56. 3-n-Hexyl-6-acetoxy-4'-methoxy-flavan.
57. 3-Äthoxy-6-hydroxy-3',4'-methylendioxy-flavan.
58. 3-n-Propoxy-6-hydroxy-3',4'-methylendioxy-flavan.
59. 3-Isopropoxy-6-hydroxy-3',4'-methylendioxy-flavan.
60. 3-n-Propyl-6-hydroxy-3',4'-methylendioxy-flavan.
61. 3-Isopropyl-6-hydroxy-3',4'-methylendioxy-flavan.
62. 3-Äthoxy-6-hydroxy-3',4'-dimethoxy-flavan.
63. 3-n-Propoxy-6-hydroxy-3',4'-dimethoxy-flavan.
64. 3-Isopropoxy-6-hydroxy-3',4'-dimethoxy-flavan.
65. 3-n-Propyl-6-hydroxy-3',4'-dimethoxy-flavan.
66. 3-Isopropyl-6-hydroxy-3',4'-dimethoxy-flavan.
67. 3-Äthoxy-6-hydroxy-4'-(2-dimethylaminoäthoxy)-flavan.
68. 3-n-Propoxy-6-hydroxy-4'-(2-dimethylaminoäthoxy)-flavan.

69. 3-Isopropoxy-6-hydroxy-4'-(2-dimethylaminoäthoxy)-flavan.
70. 3-n-Propyl-6-hydroxy-4'-(2-dimethylaminoäthoxy)-flavan.
71. 3-Isopropyl-6-hydroxy-4'-(2-dimethylaminoäthoxy)-flavan.
72. 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäureäthylester.
73. 3-n-Propoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäureäthylester.
74. 3-Isopropoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäureäthylester.
75. 3-n-Propyl-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäureäthylester.
76. 3-Isopropyl-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäureäthylester.
77. 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure.
78. 3-n-Propoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure.
79. 3-Isopropoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure.
80. 3-Propyl-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure.
81. 3-Isopropyl-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure.
82. 3-Äthoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure-diäthylamid.
83. 3-n-Propoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure-diäthylamid.
84. 3-Isopropoxy-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure-diäthylamid.
85. 3-n-Propyl-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure-diäthylamid.
86. 3-Isopropyl-4'-methoxy-flavan-6-oxyessigsäure-diäthylamid.
87. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Dosis einer Verbindung der Formel I neben üblichen Träger- und Zusatzstoffen.
88. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Dosis einer der Verbindungen der Formeln V bis XV neben üblichen Träger- und Zusatzstoffen.
89. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend 1 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I neben üblichen Träger- und Zusatzstoffen.

- 30 -

BAD ORIGINAL

909005/1018

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PROCESS FOR THE GENERATION OF SUBSTITUTED FLAVAN DERIVATIVES WITH STRUCTURE A.

Example 7

Boil 2g of 1-p-anisyl-2-butoxy-3-(2'-hydroxy-5'-methoxyphenyl)-propanol in 10 ml 2% methanolic hydrochloric acid for 4h under reflux conditions. Subsequently, reduce volume under reduced pressure, resulting in 3-butoxy-6,4'-dimethoxy-flavan.

Example 9

Dissolve (cold) 2g of 1-p-anisyl-2-n-ayloxy-3-(2'-hydroxy-5'-methoxyphenyl)-propylchlorid in 200 ml 5% sodium hydroxide and subsequently heat over steam, resulting in 3-n-amyloxy-6,4'-dimethoxy-flavan.

Patent Claims

1. Process for the generation of substituted flavan derivatives according to DBP (German patent registration M59597 Jvb/12qu), outlining the production of flavan derivatives as shown in Figure I, by treatment with reducing agents

wherein:

- | | |
|-----------|--|
| R1 | is an alkoxy with 2-6 or alkyl with 3-6 C-atoms |
| R2 | is either hydrogen, an acyl group with 1-6 C-atoms, an alkyl group with 1-5 C-atoms, a dialkylaminoalkyl with 4-7 C-atoms, tetrahydropyranyl-(2) or R6-CO-CHR5 |
| R3 and R4 | can be identical or different: Hydrogen, hydroxy, alkoxy with 1-5 C-atoms, or dialkylaminoalkoxy with 4-7 C-atoms |
| R3 and R4 | can also be methylenedioxy, ethylenedioxy or propylenedioxy, but both residues cannot be hydrogen |
| R5 | hydrogen or an alkyl group with 1-5 C-atoms |
| R6 | hydroxy, methoxy, ethoxy groups or amino group (alkylated or cyclic) with 1-8 C-atoms. |

Alternatively, the process outlines the generation of acid salts and quaternary ammonium derivatives of compounds shown in Fig. II, again via treatment with reducing agents.

Wherein:

- | | |
|----------|--|
| X | is the anion of a strong acid |
| Z | is H, OH or = O |
| R1 to R4 | have the above-stated meanings, and phenolic hydroxy groups can also be present in a protected form. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Alternatively, one treats a compound as shown in figure III wherein:

W CR1=CH-, -CHR1-CHOH- or -CHR1-CHHal-

Hal Cl, Br or I

R1, R2 and Argon, and phenolic hydroxy groups can also be present in a protected form;

or one treats a compound as shown in Figure IV wherein:

X1 OH or Hal

R1, R2, AR and Hal have the above-stated meaning

with circularizing, or alternatively, H-X1 cleaving agents,

One can also change a compound as shown in Figure I by replacing one or more of the residues R2 to R4 according to known methods into different residues R2 to R4, such that you release protected hydroxy groups by treating with hydrolyzing or hydrogenolyzing agents. Alternatively, one can acylate or alkylate free hydroxy groups by treating with alkylating or acylating agents; and/or, if desired, one can change a compound as shown in Fig. 1 by changing a residue R6 into a different R6 by treating with esterizing, saponifying, amidizing or acylating agents; and/or that, if desired, one can change compounds as shown in Fig. I into physiologically compatible "acid salts" or quaternary ammonium compounds by treating with acids or alkylating agents.

2. Procedure according to Claim 1, distinguished by the fact that one treats a compound as shown in Fig. II with hydrogen in the presence of a catalyst.

THIS PAGE BLANK (USPTO)